

Transmukosale Darreichungsform mit verminderter  
Schleimhautirritation

Die vorliegende Erfindung betrifft filmförmige Zubereitungen zur transmukosalen Verabreichung von Wirkstoffen an den menschlichen oder tierischen Körper, bei deren Anwendung eine Irritation der Schleimhaut verringert oder gar verhindert wird. Die Erfindung betrifft ferner Verfahren für die Herstellung solcher Zubereitungen sowie deren Verwendung als Darreichungsform, insbesondere für pharmazeutische Wirkstoffe.

Ein Vorteil der transmukosalen Verabreichung von Wirkstoffen liegt in der Umgehung der gastrointestinalen Route, wodurch der „first pass“-Effekt nach peroraler Verabreichung, d. h. die Metabolisierung eines bedeutenden Anteils des Wirkstoffes während der ersten Leberpassage nach Wirkstoffresorption im Gastrointestinaltrakt, vermieden wird.

Transmukosale Darreichungsformen können in Form von Pellets, Kapseln oder Tabletten vorliegen. Eine besonders vorteilhafte Darreichungsform für die transmukosale Verabreichung von Wirkstoffen sind filmförmige Zubereitungen, die vorzugsweise in Form von dünnen Blättchen oder oblatenförmigen Gebilden ("wafer") appliziert werden.

Durch die filmförmigen Darreichungsformen wird unter anderem auch die Compliance erhöht, da eine besondere Disziplin für deren Applikation nicht erforderlich ist. Die Applikation filmförmiger Darreichungsformen wird aufgrund deren geringer Schichtdicke von den zu behandelnden Personen im allgemeinen nicht als störend empfunden.

BEST AVAILABLE COPY

Die transmukosale Verabreichung von Wirkstoffen kann mittels wirkstoffhaltiger Filme erfolgen, die als mukoadhäsive Darreichungsform auf die Schleimhaut geklebt werden. Im Kontaktbereich der Applikationsfläche kann der Wirkstoff direkt aus der Darreichungsform an die Schleimhaut abgegeben werden. Während der Applikationsdauer kann der in der Darreichungsform enthaltene Wirkstoff beispielsweise bei Applikation in der Mundhöhle auch an die umgebende Speichelflüssigkeit abgegeben und nachfolgend von der Mundschleimhaut resorbiert werden.

Die Applikation der mukoadhäsiven Darreichungsformen in Form von dünnen Blättchen oder oblatenförmigen Gebilden erfolgt vorzugsweise auf der Mundschleimhaut, insbesondere sublingual oder buccal, wo die Darreichungsform aufgrund ihrer mukoadhäsiven Eigenschaften haften bleibt. Darüber hinaus können auch andere Schleimhautoberflächen als Applikationsort in Betracht kommen, z. B. die Nasenschleimhaut.

Während der Applikation kann die filmförmige Darreichungsform gegebenenfalls auch Speichelflüssigkeit aufnehmen und der enthaltene Wirkstoff kann dann durch Diffusion nach außen gelangen. Vorteilhaft ist dabei, dass der Wirkstoff nach nur sehr kurzer Verzögerungszeit in die Speichelflüssigkeit freigesetzt wird, so dass die Speichel-Wirkstoffmischung sofort sämtliche Bereiche der Mundschleimhaut erreicht und dort resorbiert werden kann. Die Speichelmenge, in welcher der freigesetzte Wirkstoff pro Zeiteinheit gelöst bzw. dispergiert wird, ist relativ gering und es entsteht kein übermäßiger Speichelfluss, so dass ein Verschlucken des Wirkstoffs (mit den erwähnten Nachteilen der gastrointestinalen Resorption) weitgehend ausgeschlossen ist.

Wirkstoffhaltige filmförmige Darreichungsformen für eine trans mukosale Verabreichung von Wirkstoffen können so ausgelegt sein, dass sie in Flüssigkeiten zerfallen. Bei Applikation dieser Darreichungsform liegt der Wirkstoff dann an der Schleimhaut in einer sehr hohen lokalen Konzentration vor. Durch den dadurch aufgebauten hohen thermodynamischen Druck wird der Wirkstoff schnell systemisch oder lokal verfügbar. Aufgrund ihrer geringen Schichtdicke und Zerfallsfähigkeit oder Auflösbarkeit eignen sich diese filmförmigen, flachen Darreichungsformen insbesondere zur sehr schnellen Freisetzung von Medikamenten und anderen Wirkstoffen, insbesondere im Mundraum.

Bei der Applikation von filmförmigen Darreichungsformen zur trans mukosalen Verabreichung von Wirkstoffen, insbesondere bei der Verabreichung mukoadhäsiver und zerfallsfähiger Darreichungsformen, wurden jedoch deutliche Schleimhautirritationen beobachtet, die sich durch eine starke Rötung der Applikationsstelle manifestierten und in einigen Fällen länger als 24 Stunden anhielten, in einigen Fällen sogar erst nach etwa 48 Stunden verschwanden. Nach mehrfacher Applikation von filmförmigen Darreichungsformen wurden durch histologische Untersuchungen sogar Zellschädigungen des epidermalen Gewebes nachgewiesen.

Unter Sicherheitsgesichtspunkten sind Schleimhautirritationen und Zellschädigungen nach Applikation filmförmiger Darreichungsformen jedoch nicht akzeptabel, und derartige trans mukosale Darreichungsformen würden den regulatorischen Ansprüchen nicht genügen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, eine Formulierung für filmförmige Darreichungsformen zur

transmukosalen Verabreichung von Wirkstoffen bereitzustellen, welche eine Irritation der Schleimhaut vermeidet, zumindest jedoch verringert.

Die Aufgabe wird, ausgehend von den folgenden Vorüberlegungen, dadurch gelöst, dass der pH-Wert in der für die Herstellung von filmförmigen Zubereitungen verwendeten Polymermasse gezielt eingestellt, d. h. an den physiologischen pH-Wert der für die Applikation vorgesehenen Schleimhaut angenähert oder angepasst wird, so dass sich der pH-Wert der Polymermasse nicht oder nicht wesentlich vom physiologischen pH-Wert der Schleimhaut, an der die Applikation der Darreichungsform erfolgen soll, unterscheidet.

Zur Herstellung von filmförmigen Zubereitungen wird üblicherweise zunächst eine Basismasse umfassend ein Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, mindestens ein matrixbildendes Polymer und mindestens einem Wirkstoff sowie ggf. weiteren Hilfsstoffen, die unterschiedliche Funktionen in der Masse oder im getrockneten Film übernehmen, hergestellt, welche mit geeigneten Werkzeugen zu feuchten Filmen ausgezogen bzw. extrudiert wird. Die feuchten Filme werden anschließend getrocknet und vereinzelt.

Als Lösungsmittel oder als eines der Lösungsmittel des Lösungsmittelgemisches wird vorzugsweise Wasser verwendet.

Ein pharmazeutischer Wirkstoff wird in der Regel als feste Phase zugesetzt, wobei häufig ein Salz dieses pharmazeutischen Wirkstoffs und seltener dessen freie Base verwendet wird. Als Wirkstoffsalze kommen vorzugsweise Hydrochloride zum Einsatz, es können aber auch andere Salze wie Citrate oder Salicylate Verwendung finden. Darüber

hinaus können die Wirkstoffsalze als Anhydrate oder in hydratisierten Formen vorliegen.

Das Kation von Wirkstoffsalzen liegt häufig als protonierte Base vor, die in Lösung - je nach pKa-Wert - mehr oder weniger stark dissoziieren. Bei der Dissoziation kommt es dann zu einer Erhöhung der Konzentration an Hydroniumionen und damit zu einer Erniedrigung des pH-Wertes. Diese Verschiebung des pH-Wertes in den sauren Bereich tritt bei der Herstellung von Massen für filmförmige Darreichungsformen häufig auf.

Die Zustände im feuchten Film sind nach der Trocknung des ausgestrichenen Films fixiert. Kommt dieser getrocknete Film mit Feuchtigkeit in Kontakt, so entstehen die Verhältnisse wieder, die bei der Masseherstellung geherrscht hatten. In folge dessen kann auch am Applikationsort der pH-Wert verändert werden, wenn der pH-Wert des Films deutlich von dem physiologischen pH-Wert der Schleimhaut abweicht, und zu den beobachteten Schleimhautirritationen führen, insbesondere wenn der örtliche pH-Wert deutlich unter den physiologischen pH-Wert der Schleimhaut absinkt. Dies ist der Fall, wenn die Masse bei ihrer Herstellung einen pH-Wert aufweist, der wesentlich niedriger als der physiologische pH-Wert der Schleimhaut ist, mit der der Film in Kontakt gebracht wird.

Die Aufgabe, filmförmige Darreichungsformen zur transmukosalen Verabreichung von Wirkstoffen bereitzustellen, bei deren Applikation eine Irritation der Schleimhaut verringert oder gar vermeiden wird, wird im wesentlichen dadurch gelöst, dass der pH-Wert der Basismasse für die filmförmige Zubereitung gezielt an den physiologischen pH-Wert der für die Applikation in Frage kommenden Schleimhaut angenähert oder angepasst wird.

Beispielsweise liegt der pH-Wert der Mundschleimhaut bei Pflanzenfressern, wie z. B. Pferden oder Kühen bei etwa 8 bis 9 und beim Menschen etwa zwischen 5,5 und 6,5. Der pH-Wert der menschlichen Nasenschleimhaut liegt bei etwa 8 und die humane Vaginalschleimhaut weist einen pH-Wert von etwa 4 auf.

Durch Zugabe von z.B. Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid oder Ammoniak kann der pH-Wert der Basismasse für die filmförmige Zubereitung erhöht oder durch Zugabe von beispielsweise Salzsäure oder Phosphorsäure gesenkt werden. So kann durch Zutitrieren von alkalischen oder sauren Substanzen der pH-Wert der Basismasse so eingestellt werden, dass nach Applikation des trockenen Films auf eine Schleimhaut keine oder nur eine sehr geringe Veränderung des lokalen physiologischen pH-Wertes erfolgt, so dass nachfolgend keine oder nur eine marginale Hautirritation festgestellt werden kann.

In einer besonderen Ausführungsform kann der pH-Wert der Polymermasse auch mit Hilfe eines physiologischen Puffersystems, wie z. B. Phosphatpuffer, auf den gewünschten pH-Wert eingestellt werden.

Beim Einstellen des pH-Wertes ist darauf zu achten, dass es nicht zu einer Fällung des in der Regel in Salzform vorliegenden Wirkstoffes kommt. Beim Einstellen des pH-Wertes könnte die Wirkstoffbase entstehen, die sich in wässrigem Milieu nicht oder nur sehr schwer wieder löst, so dass zumindest ein Teil des Wirkstoffs als Base gebunden ist und nicht mehr als wirksamer Bestandteil in der filmförmigen Darreichungsform zur Verfügung steht.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die erfindungsgemäße Darreichungsform mukoadhäsiv, wobei sie

eine Polymermatrix aufweisen kann, die als Wirkstoffreservoir dient und mukoadhäsive Eigenschaften hat. Die Darreichungsform kann im einfachsten Fall aus einer einzigen Schicht bestehen oder mehrere Schichten umfassen. Im Falle eines mehrschichtigen Aufbaus ist mindestens eine der Schichten wirkstoffhaltig und mindestens eine Schicht oder mindestens eine Oberfläche der Darreichungsform weist mukoadhäsive Eigenschaften auf.

Die Polymermatrix einer mukoadhäsiven Darreichungsform enthält vorzugsweise ein oder mehrere Polymere, die wasserlöslich und/oder in wässrigen Medien quellfähig sind. Durch die Auswahl solcher Polymere können die mukoadhäsiven Eigenschaften und das Freisetungsverhalten beeinflusst werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die erfindungsgemäße Darreichungsform, auch die mukoadhäsive Ausführungsform, zerfallsfähig ausgestaltet. Diese Arzneizubereitungen zeichnen sich dadurch aus, dass sie eine in wässrigen Medien zerfallsfähige Matrix aufweisen, die aus mindestens einem matrixbildenden Polymer gebildet ist und in welcher mindestens ein Wirkstoff gelöst oder dispergiert ist. Ein wesentliches Merkmal dieser Ausführungsform ist, dass diese nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten schnell zerfällt, d. h. der Zerfallsvorgang ist innerhalb von 15 min im wesentlichen beendet, sofern die Arzneiform während dieser Zeit von einem wässrigen Medium, z. B. einer Körperflüssigkeit, umgeben war. Gemäß bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung sind die Arzneiformen so gestaltet, dass sie innerhalb von 3 min und besonders bevorzugt innerhalb von 60 s nach Einbringen in ein wässriges Medium zerfallen.

Nach der Applikation auf eine Schleimhautoberfläche und dem Festhaften der Arzneiform auf dieser beginnt die Arzneiform unter der Einwirkung von Feuchtigkeit oder des umgebenden wässrigen Mediums, z. B. Körperflüssigkeiten, zu zerfallen, beispielsweise indem sie ein Gel oder eine Lösung bilden. Gleichzeitig wird dabei der in der Arzneiform enthaltende Wirkstoff freigesetzt und kann nun direkt über die betreffende Schleimhaut, z. B. die Mundschleimhaut, resorbiert werden.

Die mukoadhäsiven Eigenschaften und/oder die Zerfallseigenschaften werden im wesentlichen durch die Art des/der matrixbildenden Polymers/Polymere, sowie die relativen Anteile dieser Polymere in der Zubereitung bestimmt.

Als matrixbildende Polymere, welche Bestandteile einer erfindungsgemäßen Formulierung sein können, kommen - ohne andere geeignete Rohstoffe auszuschließen - vorzugsweise folgende wasserlösliche oder zumindest teilweise wasserlösliche Polymere in Betracht:

Polyvinylalkohol (z. B. Mowiol®); Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose (z. B. Walocel), Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose; Stärke und Stärkederivate; Gelatine (verschiedene Typen); Polyvinylpyrrolidone; Gummi arabicum; Pullulan; Acrylate.

Als wasserlösliche oder quellfähige Polymere eignen sich ferner insbesondere Polymere aus folgender Gruppe: Dextran; Cellulosederivate, wie Carboxymethylcellulose, und Ethyl- oder Propylcellulose; Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polyethylenoxid-Polymere, Polyacrylamide, Polyethylenglykol, Kollagen, Alginate, Pectine, Traganth,



Chitosan, Alginsäure, Arabinogalactan, Galactomannan, Agar-Agar, Agarose, Carrageen, und natürliche Gumen.

Der Polymeranteil an einer erfindungsgemäßen Darreichungsform beträgt vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 75 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform.

Die filmförmigen Zubereitungen eignen sich vorteilhaft als Darreichungsformen zur Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen. Deshalb ist in einer bevorzugten Ausführungsform vorgesehen, dass eine solche Zubereitung einen pharmazeutischen Wirkstoff oder eine Kombination von zwei oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen enthält. Der/die Wirkstoff(e) können in gelöster, dispergierter, suspendierter oder emulgierter Form vorliegen. Optional können weitere freisetzbare Stoffe enthalten sein, z. B. Aromastoffe oder Süßstoffe.

Als Wirkstoffe kommen ohne Einschränkung solche Verbindungen in Betracht, die bei Mensch oder Tier therapeutisch wirksam sind. Diese können aus folgenden Gruppen stammen: Mittel zur Infektionsbehandlung, Virostatika, Analgetika wie Fentanyl, Sufentanil, Buprenorphin, Anesthetika, Anorektika, Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis und Asthma wie Terbutaline, Anticonvulsiva, Antidepressiva, Antidiabetika, Antihistaminika, Antidiarrhoika, Mittel gegen Migräne, Juckreiz, Übelkeit und Brechreiz, Reise bzw. Seekrankheit, wie Scopolamin und Ondansetron, Antineoplastika, Anti-Parkinson-Mittel, Antipsychotika, Antipyretika, Antispasmodika, Anticholinergika, Mittel gegen Ulkus wie Ranitidin, Sympathomimetika, Kalziumkanalblocker wie Nifedipin, Betablocker, Beta-Agonisten wie Dobutamin und

Ritodrin, Antiarrythmika, Antihypertonika wie Atenolol, ACE-Hemmer wie Enalapril, Benzodiazepin-Agonisten wie Flumazenil, koronare, periphere und zerebrale Vasodilatoren, Stimulation für das Zentralnervensystem, Hormone, Hypnotika, Immunosuppressiva, muskelrelaxierende Mittel, Prostaglandine, Proteine, Peptide, Psychostimulanzien, Sedativa, Tranquilizer.

Geeignete Wirkstoffe finden sich ferner in den Wirkstoffgruppen der Parasympatholytika (z. B. Scopolamin, Atropin, Berlactyzin), der Parasympathomimetika, der Cholinergika (z. B. Physostigmin, Nicotin), der Neuroleptika (z. B. Chlorpromazin, Haloperidol), der Monoaminoxidasehemmer (z. B. Tranylcypromin, Selegilin), der Sympathomimetika (z. B. Ephedrin, D-Norpseudoephedrin, Salbutamol, Fenfluramin), der Sympatholytika und Antisymphathotonika (z. B. Propranolol, Timolol, Bupranolol, Clonidin, Dihydroergotamin, Naphazolin), der Anxiolytika (z. B. Diazepam, Triazolam), der Lokalanästhetika (z. B. Lidocain), der zentralen Analgetika (z. B. Fentanyl, Sufentanil), der Antirheumatika (z. B. Indomethacin, Piroxicam, Lornoxicam), der Koronartherapeutika (z. B. Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat), der Östrogene, Gestagene und Androgene, der Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin, Clemastin, Terfenadin), der Prostaglandinderivate, der Vitamine (z. B. Vitamin E, Cholecalciferol), der Cytostatika und der herzwirksamen Glykoside wie beispielsweise Digitoxin und Digoxin.

Der Wirkstoffgehalt beträgt vorzugsweise 0,1 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,5 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform. Eine einzelne Darreichungsform enthält vorzugsweise 0,5 bis 20 mg, besonders bevorzugt 1 bis 10 mg Wirkstoff.

Wahlweise können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen einen oder mehrere Zusatzstoffe aus folgenden Gruppen enthalten: Füllstoffe, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Aromastoffe, Duftstoffe, Emulgatoren, Weichmacher, Süßstoffe, Konservierungsmittel, permeationsfördernde Substanzen und Antioxidantien. Hierfür geeignete Stoffe sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

Besonders vorteilhaft ist der Zusatz von Geschmacks-, Geruchs- und Aromastoffen, einzeln oder in Kombination, weil dadurch die Akzeptanz der Arzneizubereitung bei einer direkten oralen Applikation erhöht wird. Beispielsweise kann durch Zusatz eines erfrischenden Geschmacksstoffes (z. B. Menthol, Eucalyptol) der Geschmackseindruck verbessert werden. Ein durch den Arzneimittelwirkstoff verursachter unangenehmer Geruch oder Geschmack kann durch Beimischung eines geeigneten Geschmacks- oder Aromastoffes überlagert werden. Zugleich wird dadurch eine unauffällige Einnahme des Arzneimittels ermöglicht, da sie wie ein gewöhnliches Erfrischungsbonbon riecht. Dies trägt zusätzlich zu einer Verbesserung der Compliance bei.

Besonders geeignet sind beispielsweise Geschmacks- und Aromastoffe aus der Gruppe, die Menthol, Eucalyptol, Limonen, Phenylethanol, Camphen, Pinen, Gewürzaromen wie n-Butylphthalid oder Cineol, sowie Eukalyptus- und Thymianöl, Methylsalicylat, Terpentinöl, Kamillenöl Ethylvanillin, 6-Methylcumarin, Citronellol und Essigsäure-n-butyl-ester umfasst.

Insbesondere im veterinärmedizinischen Bereich können bei der Auswahl von Aromastoffen die bekannten Vorlieben der zu behandelnden Tiere berücksichtigt werden. Beispielsweise ist bekannt, dass Käse-, Sahne- und Baldrian-Aromen besonders vorteilhaft in Arzneizubereitungen eingesetzt

werden können, die für die Verabreichung an Katzen bestimmt sind. Darüber hinaus können auch Fleisch-, Wurst- und Fisch-Aromen vorteilhaft eingesetzt werden, um die Bereitschaft eines Tieres zur oralen Aufnahme einer Arzneizubereitung zu erhöhen. Für bestimmte Tiergruppen sind dagegen Frucht- oder Kräuter-Aromen, wie Bananen-, Erdbeer-, Minze-, Kakao-, Nuss- oder Kaffee-Aromen besonders geeignet; ebenso können Mischungen verschiedener Aromen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen können aber auch dazu verwendet werden, nur, d. h. ohne dass ein pharmazeutischer Wirkstoff in der Zubereitung enthalten sein muss, einen oder mehrere Aromastoffe, wie z. B. Menthol oder Lemon-Aroma, in der Mundhöhle freizusetzen.

Der Gehalt an Aromastoff(en) beträgt vorzugsweise 0,1 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 10 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Trockenmasse der filmförmigen Darreichungsform.

Als weitere Hilfsstoffe können vorteilhaft Stoffe aus folgenden Gruppen Verwendung finden: Füllstoffe wie z.B.  $\text{SiO}_2$ ; Farbstoffe wie Chinolingelb oder  $\text{TiO}_2$ ; Sprengmittel bzw. Dochtmittel, die Wasser in die Matrix hineinziehen und die Matrix von innen her sprengen, wie z. B. Aerosil; Emulgatoren wie Tween (polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester), Brij (polyethoxylierte Fettalkohole); Süßstoffe wie Aspartam, Natriumcyclamat und/oder Sacharin; Weichmacher wie PEG (Polyethylenglykol) oder Glycerin; Konservierungsmittel wie beispielsweise Sorbinsäure oder deren Salze.

Der Anteil dieser Hilfsstoffe kann bis zu 30 Gew.-% betragen, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen mindestens einen Aromastoff und/oder mindestens einen Süßstoff und/oder mindestens einen Weichmacher.

Die Gesamtdicke der erfindungsgemäßen Zubereitungen, insbesondere der Wafer, beträgt vorzugsweise 5  $\mu\text{m}$  bis 10 mm, bevorzugt 50  $\mu\text{m}$  bis 2 mm und besonders bevorzugt 0,1 mm bis 1 mm. Zur Vermeidung eines Fremdkörpergefühls sollte die Schichtdicke der mukoadhäsiven Ausführungsformen möglichst klein, vorzugsweise kleiner als 0,2 mm sein.

Die Wafer können vorteilhaft runde, ovale, ellipsenförmige, drei-, vier- oder vieleckige Formen aufweisen, sie können aber auch eine beliebig gerundete Form haben.

Die genannten Wafer sind vergleichsweise dichte Gebilde und weisen bevorzugt eine Dichte zwischen 0,3  $\text{g}/\text{cm}^3$  und 1,7  $\text{g}/\text{cm}^3$  auf, besonders bevorzugt zwischen 0,5  $\text{g}/\text{cm}^3$  und 1,5  $\text{g}/\text{cm}^3$ , und am meisten bevorzugt zwischen 0,7  $\text{g}/\text{cm}^3$  und 1,3  $\text{g}/\text{cm}^3$ .

Um besondere Wirkungen zu erzielen, können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zwei- oder mehrschichtig aufgebaut sein. Die einzelnen Schichten können sich hinsichtlich eines oder mehrerer der folgenden Parameter unterscheiden: Polymerzusammensetzung, Wirkstoffgehalt, Wirkstoffkonzentration, Gehalt an Zusatzstoffen.

Die Oberfläche der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist üblicherweise glatt; jedoch kann es vorteilhaft sein, die Oberfläche mit Erhebungen und Vertiefungen zu versehen, z. B. in Gestalt von Noppen oder Rillen.

Die Erfindung schließt auch Zubereitungen der genannten Art mit ein, die in Form dünner, fester Schäume vorliegen. Wafer in Form dünner Schäume sind vorteilhaft, da sie auf Grund ihrer großen spezifischen Oberfläche schnell anhaften, andererseits aber auch schnell zerfallen. Die Dichte dieser verfestigten Schäume liegt vorzugsweise zwischen  $0,01 \text{ g/cm}^3$  und  $0,8 \text{ g/cm}^3$ , besonders bevorzugt zwischen  $0,08 \text{ g/cm}^3$  und  $0,4 \text{ g/cm}^3$ , und am meisten bevorzugt zwischen  $0,1 \text{ g/cm}^3$  und  $0,3 \text{ g/cm}^3$ . Bei der Berechnung der Dichte wird das durch den Gesamtkörper des Schaums ausgefüllte oder umhüllte Volumen zugrunde gelegt.

Unter "wässrigen Medien" werden im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung insbesondere Wasser, wässrige Lösungen, Suspensionen, Dispersionen, wässrige Lösungsmittelgemische sowie physiologische Flüssigkeiten bzw. Körperflüssigkeiten (z. B. Körpersekrete, Speichel, Mucus) verstanden.

#### Beispiel:

Im Rahmen eines veterinärmedizinischen Projektes wurde eine haftende Zubereitung zur transbuccalen Abgabe eines Wirkstoffes getestet. Die Zusammensetzung der mukoadhäsiven Zubereitung, die in Tabelle 1 angegeben wird, war so ausgewählt, dass die Zubereitung innerhalb weniger Minuten

in einem wässrigen Medium zerfällt und ein adhäsives Gel bildet.

Tabelle 1

Bestandteil	Anteil Trockenmasse Gew.-%
Wasser/Alkohol (1:1)	
Walocel CRT 30	38%
Wirkstoff-Hydrochlorid	20%
Propandiol	10%
Menthol	10%
Dexpanthenol	10%
Sorbitol	10%
Aroma	2%

Der ursprüngliche pH-Wert der Basismasse für diese Zubereitung betrug 5,3. Nach Applikation dieser Zubereitung auf die Mundschleimhaut von Pferden kam es mit zeitlichem Versatz zu nicht unerheblichen Hautirritationen.

Die Applikation einer Zubereitung mit der gleichen Zusammensetzung, bei der der pH-Wert der Basismasse auf 6,1 angehoben worden war, führte zu keinen oder nur sehr geringen Schleimhautirritationen bei den behandelten Pferden.

Durch Anheben des pH-Wertes der Basismasse konnte also eine Irritation der Schleimhaut reduziert bzw. verhindert werden. Der Grad der Hautirritation korrelierte mit dem pH-Wert der zur Herstellung der Zubereitung verwendeten Polymermasse bzw. der Differenz zwischen dem pH-Wert der

Polymermasse und dem physiologischen pH-Wert der Mundschleimhaut.



## Patentansprüche

1.    Filmförmige Darreichungsform zur transmukosalen Verabreichung von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert der Basismasse zur Herstellung der Darreichungsform, umfassend ein Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, mindestens ein matrixbildendes Polymer und mindestens einen Wirkstoff, während ihrer Herstellung an den physiologischen pH-Wert der für die Applikation vorgesehenen Schleimhaut angenähert oder angepasst wurde.
2.    Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel oder zumindest als eines der Lösungsmittel des Lösungsmittelgemisches Wasser verwendet wird.
3.    Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das matrixbildende Polymer aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyvinylalkohol, Cellulosederivaten wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose, Carboxymethylcellulose sowie Ethyl- und Propylcellulose, Stärke und Stärkederivaten, Gelatine, Polyvinylpyrrolidone, Gummi arabicum, Pullulan, Acrylaten, Dextran; Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polyethylenoxid-Polymere, Polyacrylamide, Polyethylenglykol, Kollagen, Alginate, Pectine, Traganth, Chitosan, Alginsäure, Arabinogalactan, Galactomannan, Agar-Agar, Agarose, Carrageen, und natürliche Gummien besteht.
4.    Darreichungsform nach einem der voangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Polymeranteil 5

bis 95 Gew.-%, vorzugsweise 15 bis 75 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform, beträgt.

5. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein pharmazeutisch aktiver Wirkstoff und/oder Aromastoff ist.

6. Darreichungsform nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an pharmazeutischem Wirkstoff 0,1 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform, beträgt.

7. Darreichungsform nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Aromastoff 0,1 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform, beträgt

8. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert der Basismasse auf einen Wert im Bereich zwischen 5 und 9, vorzugsweise im Bereich zwischen 6 und 8,5 und besonders bevorzugt im Bereich zwischen 6,5 und 8 eingestellt wurde.

9. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert mit Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Salzsäure, Phosphorsäure oder einem Puffersystem wie beispielsweise Phosphatpuffer eingestellt wurde.

10. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie mukoadhäsiv ist.

11. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, sie zerfallsfähig ist.

12. Darreichungsform nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie innerhalb von 15 min, vorzugsweise innerhalb von 3 min und besonders bevorzugt innerhalb von 60 s nach Einbringen in ein wässriges Medium zerfallen ist.

13. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie mehrschichtig ist.

14. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen oder mehrere Hilfsstoffe aus der Gruppe enthält, die Füllstoffe, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Aromastoffe, Duftstoffe, Emulgatoren, Weichmacher, Süßstoffe, Konservierungsmittel, permeationsfördernde Substanzen und Antioxidantien umfasst.

15. Darreichungsform nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Hilfsstoffen bis zu 30 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform, beträgt.

16. Verwendung der Darreichungsform nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur oralen, gingivalen, vaginalen oder rektalen Applikation.

17. Verfahren zur Herstellung einer filmförmigen, Darreichungsform zur transmukosalen Verabreichung von Wirkstoffen, umfassend

- das Herstellen einer Basismasse umfassend ein Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, mindestens ein matrixbildendes Polymer und mindestens einem Wirkstoff,
- das Annähern oder Anpassen des pH-Wertes der Basismasse an den physiologischen pH-Wert der für die Applikation der Darreichungsform vorgesehenen Schleimhaut,

- das Extrudieren der Masse,
- das Trocknen des feuchten Films, und
- das Vereinzeln der Darreichungsform.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel oder zumindest als eines der Lösungsmittel des Lösungsmittelgemisches Wasser verwendet wird.

19. Verfahren nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert der Basismasse auf einen Wert im Bereich zwischen 5 und 9, vorzugsweise im Bereich zwischen 6 und 8,5 und besonders bevorzugt im Bereich zwischen 6,5 und 8 eingestellt wird.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstellung des pH-Werts mittels mit Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Salzsäure, Phosphorsäure oder einem Puffersystem wie beispielsweise Phosphatpuffer erfolgt.

### Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft filmförmige Darreichungsformen zur transmukosalen Verabreichung von Wirkstoffen an den menschlichen oder tierischen Körper, die durch eine Anpassung oder Annäherung des pH-Wertes der für die Herstellung der Darreichungsform vorgesehenen Basismasse, umfassend ein Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, mindestens ein matrixbildendes Polymer und mindestens einen Wirkstoff, an den physiologischen pH-Wert der für die Applikation vorgesehenen Schleimhaut gekennzeichnet sind, ein Verfahren für die Herstellung solcher Zubereitungen und deren Verwendung als Darreichungsform, insbesondere für pharmazeutische Wirkstoffe, so dass bei Anwendung der resultierenden Darreichungsform eine Irritation der Schleimhaut verringert oder gar verhindert wird.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**